INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°50

BUSCA REALIZADA ENTRE 11 E 12 DE JUNHO DE 2020

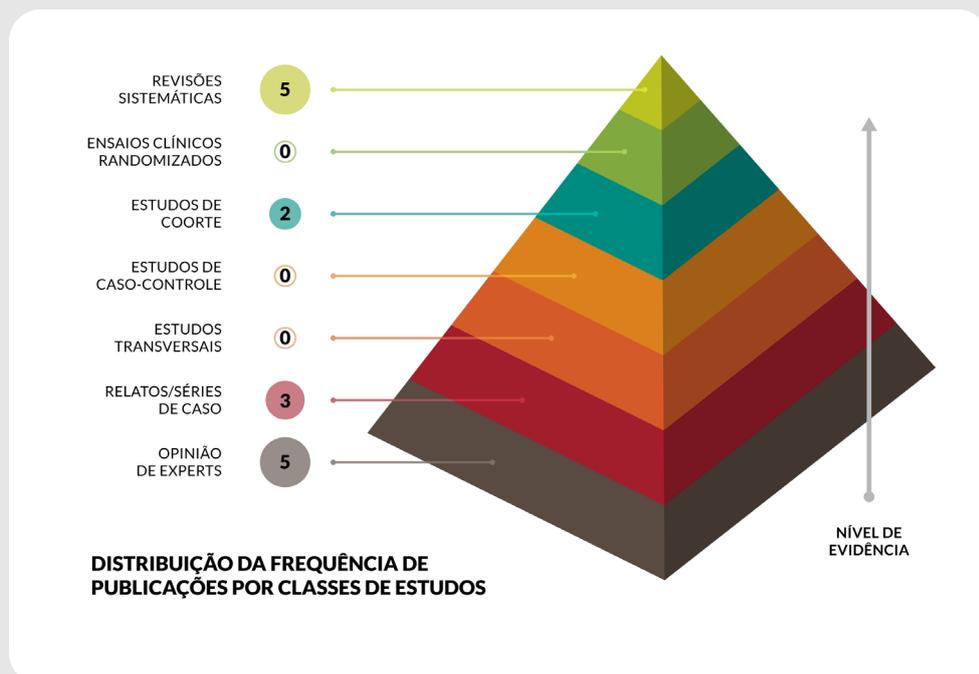
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 15 ARTIGOS E 26 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

DIVERSAS MOLÉCULAS

REVISÃO SISTEMÁTICA \ BRASIL E CANADÁ

O reposicionamento terapêutico de medicamentos, indicados para o tratamento de outras doenças, é a estratégia adotada neste momento, em casos de infecção por SARS-CoV-2. Neste artigo, os autores realizaram uma revisão sistemática a fim identificar os medicamentos que estão sendo utilizados no contexto do reposicionamento terapêutico, no tratamento da COVID-19. Foram selecionados 12 artigos (4 estudos observacionais, 1 estudo clínico randomizado e controlado, 2 estudos *in vitro* e 5 estudos *in silico*). Identificou-se um total de 57 medicamentos que mostraram alguma evidência de atividade antiviral contra o SARS-CoV-2 . Os antivirais, especialmente os anti-retrovirais, foram a classe de agentes terapêuticos mais frequentemente estudada (30%; 17/57). No entanto, a atividade de fármacos antitumorias (16%; 9/57), antimaláricos (7%,4/57), antibacterianos (5%; 3/57), anticoagulantes (3,5%; 2/57), anti-inflamatórios (3,5%; 2/57), inibidor da fosfodiesterase (PDE) (3,5%; 2/57), anti-reumáticos (3,5%; 2/57), sedativo-hipnótico (3,5%; 2/57), além de agentes anti-insuficiência venosa (3,5%; 2/57), também foram investigados no âmbito do reposicionamento terapêutico na COVID-19. As evidências de atividade antiviral foram encontradas nos seguintes estudos: 53% (30/57) dos estudos com modelos teóricos (*in silico*), 39% (22/57) dos fármacos apresentaram efeito anti-COVID-19 em ensaios clínicos, e 10% (6/57) dos fármacos mostraram evidências anti-SARS-CoV-2 na prática clínica. Além disso 19% (11/57) dos medicamentos apresentados demonstraram atividade antiviral *in vitro*. Sobre os ensaios clínicos de reposicionamento terapêutico, a maioria dos medicamentos está na fase clínica II (36%; 8/22), ou III (27%; 6/22). Apenas sete drogas (cloroquina, tetrandrina, umifenovir (arbidol), carrimicina, danoprevir, lopinavir/ritonavir) estão na fase IV dos ensaios clínicos. Os autores concluem que foram identificadas 57 moléculas com potencial antiviral para SARS-CoV-2, e destes, seis drogas (lopinavir/ritonavir, umifenovir (arbidol), remdesivir, cloroquina e hidroxicloroquina) mostraram resultados promissores em ensaios pré-clínicos, além de diminuírem clinicamente os sintomas do COVID-19. Por fim, os autores informam que o reposicionamento terapêutico de medicamentos deve ser visto como estratégia de tratamento para infecções por SARS-CoV-2 somente após a comprovação da eficácia, a partir de estudos clínicos randomizados.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 7/16 critérios foram atendidos e 3/16 critérios são foram aplicáveis porque não foi realizada metanálise. Os autores não fazem menção de registro prévio do protocolo da revisão e métodos de revisão estabelecidos antes da realização da revisão, nem justificativas para possível desvio significativo do protocolo. A estratégia de busca, de acordo com os autores, está em material suplementar, embora não disponível. Não houve menção sobre a língua utilizada para seleção dos artigos. As fontes de financiamento dos estudos selecionados não estavam descritas. Há uma breve descrição das justificativas dos estudos excluídos. Muitos dos estudos incluídos foram pré-clínicos e observacionais (relatos de casos), em que os autores não discutem o risco de viés, embora encorajem a realização de estudos clínicos randomizados.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA (IECA)

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *PORTUGAL*

Nesta revisão sistemática, o autor buscou avaliar a mortalidade associada ao uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) em pacientes com COVID-19. Foram avaliados 19 artigos. Três estudos foram selecionados e utilizados para produzir as meta-análises. Esses três estudos envolveram um número total de 653 pacientes tratados com IECA e 3728 não tratados com IECA. O aumento da mortalidade foi associado ao uso de IECA no contexto da COVID-19 (usuários de IECA versus não-usuários; OR: 1,49; IC 95%: 1,18 a 1,87; p = 0,001). A mortalidade de pacientes tratados com bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) não foi significativamente diferente de pacientes tratados com IECA (OR: 0,98; IC95%: 0,74 a 1,30; p = 0,91). O autor conclui que o uso de IECA poderia atuar como um marcador de maior risco de mortalidade em pacientes com COVID-19 e defende que devem haver ensaios clínicos, a fim de estabelecer a segurança do uso de IECA no contexto da COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 5/16 critérios foram atendidos. Esta revisão sistemática tem muitas limitações: todas as extrações e análises realizadas por apenas uma pessoa; não houve registro do método a priori; o risco de viés ou heterogeneidade dos dados não foram avaliados em nenhum estudo; os estudos não foram descritos em detalhe e nem suas fontes de financiamento mencionadas. Os estudos avaliados são observacionais com uma heterogeneidade significativa entre eles. Portanto, os resultados apresentados por esta revisão devem ser avaliados com cautela.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ÍNDIA*

Nesta revisão sistemática, os autores buscaram avaliar o efeito do tratamento com hidroxicloroquina na mortalidade em pacientes com COVID-19. Foram identificados 6 estudos observacionais que foram elegíveis conforme os critérios de seleção. Em todos os estudos, a hidroxicloroquina foi administrada como complemento ao tratamento padrão e o efeito foi comparado apenas ao tratamento padrão. Uma análise combinada observou 251 mortes em 1331 participantes do braço hidroxicloroquina e 363 mortes em 1577 participantes do braço controle. Não houve diferença nas chances de eventos de mortalidade entre a hidroxicloroquina e o controle [OR: 1,25 (IC 95%: 0,65, 2,38); I2 = 80%]. Mesmo após teste considerando o risco de viés dos estudos avaliados, foi observada a mesma tendência da hidroxicloroquina não reduzir a mortalidade [OR: 0,95 (IC 95%: 0,44, 2,06); I2 = 85%]. As chances de mortalidade foram significativamente maiores em pacientes tratados com hidroxicloroquina + azitromicina do que em cuidados de suporte isolados [OR: 2,34 (IC 95%: 1,63, 3,34); I2 = 0%]. Os autores concluem que a análise conjunta de estudos publicados recentemente sugere que não há benefício adicional para reduzir a mortalidade em pacientes com COVID-19 quando a hidroxicloroquina é administrada como complemento ao tratamento padrão.[3]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 11/16 critérios foram atendidos. Os autores não mencionaram: se o protocolo para a condução desta revisão foi registrado; se a seleção dos estudos ou a extração dos dados foi feita por mais de uma pessoa; a fonte de financiamento dos estudos analisados; e não proveram a lista dos estudos excluídos da análise, com os respectivos motivos de exclusão.

ANTIBIÓTICOS

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *CHINA*

O objetivo desta revisão foi avaliar a eficácia e segurança de agentes antibióticos em crianças com COVID-19, bem como apresentar a situação atual do uso de antibióticos em infecções bacterianas secundárias em pacientes com COVID-19. Para tanto, os autores buscaram evidências na biblioteca Cochrane, Medline, Embase, Web of Science, CBM, Wanfang Data, CNKI e Google Scholar. Para avaliar a condição atual do uso de antibióticos e coinfecções bacterianas em pacientes com COVID-19, foram incluídos todas as séries de casos, relatos de casos e estudos descritivos relacionados à COVID-19. Também foram incluídos estudos que compararam os resultados entre pacientes que tomavam antibióticos e aqueles que não tomavam. Dois revisores extraíram os dados independentemente. Os desfechos primários foram mortalidade, duração da hospitalização e duração da febre. Os desfechos secundários incluíram a absorbância do tórax e outros indicadores relevantes mencionados nos estudos incluídos. Seis estudos preencheram os critérios de inclusão. Cinco estudos sobre SARS mostraram um risco geral de morte de 7,2% a 20,0%. Um estudo de pacientes com SARS que usaram macrolídeos, quinolonas ou beta-lactamases mostrou que a duração média da internação foi de 14,2, 13,8 e 16,2 dias, respectivamente, e a duração média da febre foi de 14,3, 14,0 e 16,2 dias, respectivamente. Um estudo de coorte sobre MERS indicou que a terapia com macrolídeos não estava associada a uma redução significativa na mortalidade em 90 dias (OR ajustado 0,84, IC 95%: 0,47–1,51, p = 0,56) e melhora na depuração do RNA MERS-CoV (HR ajustada 0,88 , IC 95%: 0,47–1,64, p = 0,68). De acordo com os achados de 33 estudos, a proporção de uso de antibióticos variou de 19,4% a 100,0% em crianças e 13,2% a 100,0% em adultos, apesar da falta de evidências etiológicas. Os antibióticos mais utilizados em adultos foram quinolonas, cefalosporinas e macrólidos e em crianças, meropenem e linezolida. Os benefícios dos agentes antibióticos para adultos com SARS ou MERS foram questionáveis na ausência de infecções bacterianas secundárias. Os autores afirmam não haver evidências para apoiar o uso de antibióticos em crianças com COVID-19 na ausência de coinfecção bacteriana.[4]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 7/16 critérios foram atendidos, sendo 3 não aplicáveis pois não foi realizada meta-análise. A pergunta da pesquisa e os critérios de inclusão não estavam claros em relação a população do estudo, pois na metodologia há menção sobre crianças e os resultados apresentam dados de adultos e crianças. Não há declaração nem justificativas para possível desvio significativo de protocolo, estabelecido antes da realização da revisão. Sobre os excluídos, foi relatado apenas o quantitativo e as justificativas, mas não há anexo listando os mesmos. A revisão também não menciona as fontes de financiamento para os estudos incluídos. Os próprios autores assumem que tanto a quantidade quanto a qualidade das evidências abordadas são limitadas. Esta revisão abrangeu principalmente estudos sobre o tratamento de COVID-19 em adultos e sobre SARS e MERS, uma vez que não foram encontradas evidências diretas sobre o tratamento de COVID-19 em crianças.

IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *CHINA*

A imunoglobulina intravenosa (IGIV) é geralmente usada como terapia de suporte, mas seu uso no tratamento da COVID-19 ainda é controverso. Por meio de uma revisão rápida da literatura, os autores procuraram identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as evidências científicas disponíveis (até 31/03/2020), acerca da eficácia clínica e da segurança da IGIV no tratamento de crianças com COVID-19 grave. Foram pesquisados ensaios clínicos randomizados (ECR) que compararam o tratamento IGIV com um grupo controle (placebo ou nenhum tratamento com IGIV), além de estudos de coorte, transversais, estudos de caso controle, séries e relatos de casos, onde era possível distinguir os desfechos decorrentes do uso da IGIV (desfechos primários: risco de morte e probabilidade de sobrevivência). Estudos com pacientes diagnosticados com COVID-19, SARS ou MERS foram incluídos, sem restrições de idade, raça, sexo ou localização geográfica. Os autores informaram que a inclusão de pacientes adultos com COVID-19 e pacientes com SARS ou MERS ajudaria a fornecer evidências indiretas, caso os estudos sobre crianças com COVID-19 fossem escassos. Como resultados, foi informado que um total de 1.519 artigos foi identificado na busca inicial. Seis estudos preencheram os critérios de inclusão, incluindo um ECR, 4 séries de casos e 1 relato de caso envolvendo 198 pacientes. Uma série de casos mostrou que a sobrevida de pacientes com COVID-19 com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) não foi melhorada pela IGIV. Um relato de caso mostrou que a IGIV em altas doses poderia melhorar os desfechos em adultos com COVID-19. Três estudos observacionais mostraram resultados inconsistentes do efeito da IGIV em pacientes com SARS. Um ECR mostrou que a IGIV não reduziu a mortalidade ou a incidência de infecção hospitalar em adultos com SARS grave. Os autores informaram que a qualidade das evidências foi classificada entre baixa e muito baixa. Em conclusão, os autores afirmaram que as evidências existentes são insuficientes para garantir a eficácia e segurança da IGIV no tratamento da COVID-19.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews* 7/16 critérios foram atendidos. Três (3/16) critérios não foram aplicáveis, pois não foi realizada metanálise. Não há declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão, nem justificativas para possível desvio significativo do protocolo. As informações sobre o uso de uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica foram parcialmente fornecidas. Não há informação sobre a seleção e extração dos estudos terem sido feitas em duplicata. Os autores não forneceram uma lista dos estudos excluídos, nem justificaram as exclusões. Também não foram relatadas as fontes de financiamento para os estudos incluídos nesta revisão. Por fim, os próprios autores relatam que o efeito de tratamentos prévios à IGIV, com corticosteroides e antibióticos de amplo espectro, que podem afetar a função imunológica e, portanto, também afetar o efeito da IGIV, não foi considerado nas avaliações. Em adição, o tamanho total da amostra deste estudo foi insuficiente para tirar fortes conclusões, e a qualidade da metodologia foi geralmente baixa, o que afeta a certeza dos resultados apresentados.

INTERFERON-α, ANTIBIÓTICOS E MEDICINA TRADICIONAL CHINESA

COORTE \ *CHINA*

Nesta coorte retrospectiva, os dados demográficos, clínicos, comorbidades, resultados laboratoriais e tratamento de 182 pacientes pediátricos diagnosticados com COVID-19 foram rastreados a partir de registros médicos eletrônicos do Hospital Infantil de Wuhan. Os pacientes foram divididos em dois grupos: alérgicos (n = 43) e não alérgicos (139). As principais alergias apresentadas pelos pacientes foram a rinite alérgica, dermatite atópica, alergia a medicamentos e comida. A idade média dos pacientes foi de 7 (0,23–15,00) anos e 6 (0,01–15,00) anos, p = 0.072, nos grupos alérgicos e não-alérgicos, respectivamente. A proporção de crianças do sexo feminino no grupo alérgico foi de 27,9%, enquanto que no grupo não-alérgicos foi de 36%, p = 0,330. O tratamento com interferon-α foi o mais utilizado nos dois grupos (alérgicos = 97,7%; não-alérgicos = 97,8%, p = 0,948), seguido de antibiótico (alérgicos = 16,3%; não-alérgicos = 23%, p = 0,346) e fármacos da medicina tradicional chinesa (alérgicos = 2,3% e 7,9%, p = 0,299). Todos os pacientes alérgicos se recuperaram da COVID-19, enquanto que no grupo dos pacientes não-alérgicos uma criança faleceu. Como conclusão, os autores afirmam que a alergia não foi um fator de risco para o desenvolvimento e gravidade da infecção por SARS-CoV-2 em crianças.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Fatores de confusão não foram relatados pelos autores, apesar do caráter retrospectivo do estudo. Embora os autores tenham concluído que alergia não foi um fator de risco para o agravamento da COVID-19, esses resultados devem ser interpretados com cautela, principalmente devido ao pequeno tamanho amostral do estudo.

RUXOLITINIBE

COORTE \ ALEMANHA

Trata-se de análise retrospectiva de pacientes consecutivos internados na Alemanha, com COVID-19 grave, tratados conforme decisão multidisciplinar sobre tratamento médico específico. A avaliação da inflamação sistêmica foi realizada usando um escore clínico de inflamação, denominado COVID Inflammation Score (CIS). Pacientes considerados de alto risco para inflamação sistêmica foram avaliados para tratamento com ruxolitinibe. A duração do tratamento e avaliação cuidadosa do risco-benefício foi decidida individualmente. A eficácia foi definida como uma redução de 25% no CIS no dia 7 em comparação à linha de base. Os pacientes receberam ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, hidroxicloroquina, heparina de baixo peso molecular (anticoagulação terapêutica) e tratamento empírico com antibióticos. Corticosteroides de curto prazo foram permitidos com base nos aspectos de comorbidade e gravidade. Pacientes com concentração elevada de IL-6 puderam receber tocilizumabe. No total, 105 pacientes foram hospitalizados para tratamento com COVID-19, 66/105 (63%) foram estratificados para tratamento com padrão de atendimento (SOC) e se recuperaram sem intervenção adicional. Por outro lado, 12/105 (11%) pacientes com estratificação para cuidados paliativos morreram (*n* = 7) ou ainda estavam hospitalizados no ponto de corte de dados (*n* = 5). Um total de 27/105 pacientes se deteriorou no SOC e entrou na avaliação do conselho interdisciplinar. Os pacientes com alto risco de hiperinflamação foram estratificados para receber Ruxolitinibe. Estes tinham em média 66 (55–81) anos de idade com predomínio masculino (11/14). Dez dos 14 pacientes apresentaram febre, em ventilação não invasiva (10/14), dois em suporte de oxigênio, um em oxigênio de alto fluxo e um paciente em ventilação invasiva. Todos os pacientes apresentaram sinais radiológicos consistentes com pneumonite bilateral por COVID-19 ou SDRA associada a COVID-19. A mediana do escore NEWS2 no início do estudo foi 8,5 (IQR: 4–16), indicando COVID-19 grave ou crítica nos pacientes estratificados para ruxolitinibe. O tratamento com uma dose inicial de ruxolitinibe levou a um controle clínico marcado em poucos dias. Três pacientes com resposta insuficiente tiveram aumento de dose. A avaliação de toxicidade a curto prazo, usando efeitos colaterais de interesse especial, não mostrou sinais de alerta neste número limitado de pacientes. Os autores concluíram que a educação em todo o hospital, tratamento estruturado padronizado e interdisciplinar e a implementação de ensaios clínicos parecem ser fundamentais para capturar necessidades individuais de tratamento anti-inflamatório sob medida.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Como limitações, destaca-se que não houve grupo controle, e os pacientes que não receberam ruxolitinibe tiveram um curso clínico mais favorável. Fatores de confusão não foram claramente identificados, tampouco estratégias para lidar com eles. Uma vez que o seguimento foi completo, não foram citadas estratégias para lidar com a perda de dados.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

SAIS DE ZINCO

RELATO DE CASOS \ *EUA*

Sabe-se que níveis intracelulares aumentados de zinco (Zn^{2+}) inibem, em culturas celulares, complexos isolados de RNA polimerase dependente de RNA (RpRd), enzima essencial para a síntese de RNA viral, relacionada à replicação do vírus SARS-CoV-1 e de outros vírus de RNA. Neste artigo, os autores relatam quatro casos de pacientes não hospitalizados, com características clínicas de COVID-19 e/ou doença confirmada por RT-PCR, que foram tratados com pastilhas orais, contendo sal de Zn^{2+} em altas doses. Os pacientes 1 (homem, 63 anos) e 2 (mulher, 57 anos) foram tratados com pastilhas de citrato de zinco (23 mg de Zn^{2+} elementar), a paciente 3 (mulher, 43 anos), com citrato de zinco/gluconato de zinco (23 mg), e a paciente 4 (mulher, 26 anos), com acetato de zinco (15 mg). Os pacientes iniciaram a terapia com Zn^{2+} em diferentes momentos do curso da doença. Eles foram instruídos a tomar as pastilhas a cada 2–4 horas, dissolvendo-as na língua por 20 a 30 minutos, mas não excedeu a dose de 200mg. A paciente 2 não tomou a dose mais alta até o 10º dia de sua doença. Não foram relatados efeitos colaterais da terapia com Zn^{2+}, exceto um sabor calcário (caso 2). Os autores informaram que a terapia com as pastilhas contendo altas doses de sal de Zn^{2+} foi seguida por melhora sintomática e objetiva, dentro de 24h após o início da terapia, dos 4 pacientes com sinais e sintomas clínicos e/ou confirmação laboratorial de COVID-19. Dada a baixa toxicidade e a facilidade de administração das pastilhas, os autores sugerem que a terapia com Zn^{2+} como potencial tratamento para a COVID-19 seja testada em ambiente controlado, como no caso dos ensaios clínicos randomizados.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 4/8 critérios foram atendidos. As características demográficas dos pacientes foram descritas de forma incompleta. As condições clínicas pós-intervenção dos pacientes não foram descritas. Não há informação sobre os testes de diagnóstico ou métodos utilizados para avaliar os pacientes. As intervenções ou procedimentos de tratamento não foram claramente descritos, uma vez que não há informação se os pacientes foram tratados com outros medicamentos ou terapias de suporte, além do zinco. O tamanho limitado da amostra e o desenho do estudo impedem uma afirmação definitiva sobre a potencial eficácia desse tratamento. Em adição, cada paciente iniciou a terapia em momentos diferentes da doença, e três sais de zinco diferentes foram utilizados. Alerta-se, portanto, que ensaios clínicos controlados, com uma formulação única, serão necessários para avaliar adequadamente o papel da terapia com zinco na COVID-19.

BENRALIZUMABE

RELATO DE CASO \ *ÁUSTRIA*

Não há dados sobre a COVID-19 em pacientes com asma grave ou em pacientes com asma tratados com anticorpos monoclonais. O estudo apresenta o caso de um paciente de 41 anos que foi diagnosticado com asma eosinofílica grave há nove anos. Durante os primeiros cinco anos após o diagnóstico, ele

sofreu exacerbações frequentes, geralmente desencadeadas por infecções do trato respiratório (4/ano). Em 2018, iniciou tratamento com benralizumabe (subcutâneo), um anticorpo monoclonal anti-IL-5R, e teve melhora rápida e duradoura no controle da asma, bem como na depleção completa dos eosinófilos no sangue (de 280/µL antes do início do benralizumab para 0/µL uma semana depois, sem eosinofilia detectável desde então). Além do anticorpo monoclonal o paciente fazia uso de 800 µg de dipropionato de beclometasona e 24 µg de formoterol por dia, e cloridrato de azelastina intranasal/ propionato de fluticasona (duas vezes ao dia). Em 15 de março, o paciente apresentou febre de 39 ° C, dispneia em repouso e dor nas costas. O exame de PCR SARS-CoV-2 foi positivo em 26 de março para o paciente e sua esposa. Os sintomas do paciente diminuíram após alguns dias. Nenhum corticosteroide foi necessário. A escala de seis itens do questionário de controle da asma piorou moderadamente na semana da infecção e retornou aos níveis normais a partir de então. O teste de controle da asma a longo prazo, não mostrou declínio. É possível que o tratamento com benralizumab tenha protegido esse paciente de desenvolver uma exacerbação mais grave devido à COVID-19, que poderia levar ao uso de corticosteroides orais ou mesmo hospitalização. Embora as evidências fornecidas pelos relatos de casos sejam apenas anedóticas, é improvável que evidências mais robustas sobre asmáticos graves recebendo tratamento com anticorpo monoclonal e COVID-19 estejam disponíveis em breve. Este relato de caso fornece evidências para a recomendação atual de continuar o tratamento com esse tipo de medicação em pacientes com asma grave durante a pandemia de COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 4/8 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente não foram descritas, não há informação precisas sobre a condição clínica do paciente ou mesmo sobre evento adverso. O estudo apenas fornece uma recomendação para uso de anticorpos monoclonais contínuos em pacientes com asma grave durante a pandemia de COVID-19, mas não é possível afirmar que o uso desse tipo de medicação pode levar a um melhor prognóstico nos casos de pacientes asmáticos que adquiram COVID-19.

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR

RELATO DE CASO \ *ESPANHA*

Relato de caso de paciente do sexo masculino, 49 anos, com hemofilia A grave (SHA) em tratamento profilático com emicizumabe desde maio de 2017. Ele teve infecção pelo HIV com tratamento antirretroviral (lamivudina e darunavir/cobicistat) com boa resposta virológica e recuperação imunológica. Ele também havia sido tratado com antivirais para o vírus da hepatite C. Em novembro de 2018, ele foi diagnosticado com linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B ativadas, estágio IV. Ele recebeu 6 ciclos de R-CHOP, alcançando remissão completa em maio de 2019. Em abril de 2020, ele compareceu à emergência com mal-estar, tosse, mialgia, sensação de febre, anosmia e disgeusia há quatro dias. A PCR de SARS-COV-2 foi positiva. A angiotomografia computadorizada do tórax não mostrou doença compatível com COVID-19 ou tromboembolismo pulmonar. Devido à doença leve e estabilidade respiratória, o paciente recebeu alta com acompanhamento domiciliar.

Ele não recebeu hidroxicloroquina por não ter evidências radiológicas da COVID-19 e por estar em terapia antirretroviral. Devido à incerteza sobre o risco de um aumento do estado protrombótico na CAC (coagulopatia associada a COVID-19) com o emicizumabe, foi iniciada tromboprofilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM), ou seja, enoxaparina. O curso clínico do paciente foi bom, sem complicações hemorrágicas ou trombóticas, e ele continuou com o mesmo regime de profilaxia com emicizumabe. O uso de enoxaparina foi interrompido após a primeira PCR negativa para SARS-CoV-2 no dia 26 do início dos sintomas e após 21 dias de tratamento com enoxaparina. Os autores relatam que o caso teve uma apresentação leve da COVID-19, mas apresentou um risco incerto de CAC devido à profilaxia com emicizumabe. Dada a existência de fatores de risco e a falta de diretrizes para o manejo desses pacientes, a decisão clínica foi profilaxia com enoxaparina e monitoramento de parâmetros laboratoriais. Os autores concluíram que nem a hemofilia nem o tratamento com emicizumabe tiveram influência significativa no curso da doença. Ademais, relatam que a heparina tem efeito anti-inflamatório e seu uso em um paciente com SHA em uso de emicizumabe pode prevenir a tempestade de citocinas, tendo efeito protetor contra a CAC.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. Apesar de descrever todo o histórico médico do paciente, os autores não descreveram as características demográficas. O relato é relevante dada a especificidade do tratamento do paciente.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

Nesta revisão, os autores analisaram os bancos de dados de saúde e fontes de literatura em inglês relacionados à terapia de plasma convalescente (PCC). Um total de 19 pacientes, tratado com PCC, foram rastreados no estudo. Esses foram comparados a um grupo com 10 pacientes que foram tratados com a terapia padrão (TP). Não houve diferença entre os grupos em relação à idade [PCC = 55 (46–67) anos; TP = 53 (46,5–60,5) anos, p = 0,74] e ao sexo dos pacientes (PCC = 60% homens; TP = 58% homens, p = 1,00). O histórico de comorbidade dentre os grupos também não apresentou diferença significativa (PCC = 68%; TP = 60%, p = 0,69). Os dados laboratoriais não demonstraram diferenças significativas quando comparados entre os grupos [PCC = proteína C-reativa: 65,02 (29,50–157,85); TP = 96,70 (33,92–173,39), p = 0.7088; linfocitopenia: PPC = 0,65 (0,53–0,90); TP = 0,76 (0,54–1,32), p = 0,469; e saturação arterial de oxigênio: PCC = 93,00 (89,00–96,50); TP = 93,00 (87,50–97,50), p = 0,923]. Como desfechos clínicos no grupo PCC, não houve morte de pacientes, dois permaneceram estáveis, nove foram desmamados da ventilação mecânica e oito receberam alta. No grupo TP, três pacientes faleceram, seis se encontravam estáveis e apenas um havia recebido alta. As comparações dos desfechos clínicos demonstraram diferença significativa (p = 0,001). Os autores concluem que a terapia com plasma convalescente parece ser eficaz e segura para tratar pacientes com COVID-19. No entanto, chamam a necessidade da realização de estudos bem delineados para confirmar esses achados.[11]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma robusta revisão sobre a utilização da terapia de plasma convalescente em pacientes com COVID-19. Apesar dos resultados promissores alcançados até o momento, o número de pacientes avaliados ainda é diminuto e não permite assegurar a eficácia e segurança dessa terapia.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO NARRATIVA \ *ITÁLIA*

Lopinavir/ritonavir, remdesivir, cloroquina e hidroxicloroquina, heparina, corticosteroides (betametasona), antibióticos (amoxicilina, azitromicina e ceftriaxona), tocilizumabe, interferons, metformina, pioglitazona, estatinas, e plasma convalescente: O tratamento da COVID-19 durante a gravidez é um grande desafio para os médicos, devido aos potenciais efeitos adversos fetais e neonatais de diferentes fármacos. Neste artigo, os autores trazem uma revisão da literatura sobre os medicamentos que foram utilizados no tratamento de mulheres grávidas com COVID-19, cuja suposta segurança durante a gravidez foi demonstrada por meio de estudos clínicos sobre outras doenças infecciosas. Medicamentos contra-indicados durante a gravidez, como a ribavirina, ou com efeitos adversos desconhecidos, não foram incluídos nesta revisão. Os autores discutem e apresentam uma síntese narrativa de 123 artigos selecionados, referentes a ensaios clínicos realizados com o lopinavir/ritonavir, remdesivir, cloroquina e hidroxicloroquina, heparina, corticosteroides (betametasona), antibióticos (amoxicilina, azitromicina e ceftriaxona), tocilizumabe, interferons, metformina, pioglitazona, estatinas, e terapia com plasma convalescente. A partir da avaliação realizada, os autores informam que esses ensaios clínicos geralmente não são realizados com pacientes grávidas por razões de segurança, e isso significa que os medicamentos que podem ser eficazes na população em geral não podem ser utilizados em mulheres grávidas, devido ao desconhecimento dos efeitos colaterais nessa população de pacientes com COVID-19. Segundo os autores, a opção de usar um medicamento específico para COVID-19 na gravidez deve levar em consideração os benefícios e possíveis eventos adversos em cada caso. Por fim, concluem que, na atual situação de incerteza e de pouco conhecimento sobre o manejo da COVID-19 durante a gravidez, a visão geral apresentada nesta revisão poderá fornecer informações úteis para subsidiar a tomada de decisão dos médicos, em relação à escolha da melhor terapia a ser utilizada.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, foi observado que a metodologia de busca e seleção de artigos foi descrita de forma superficial. Em adição, não fica claro qual foi a estratégia utilizada para selecionar os fármacos citados nesta revisão. Vários estudos mencionados no artigo não são sobre tratamento da COVID-19. Por fim, as evidências não são consideradas suficientes para garantir a eficácia e segurança desses medicamentos no tratamento de pacientes grávidas com COVID-19

HEPARINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Os autores discorrem sobre a fisiopatologia e as evidências atuais para o uso de heparina em dose total (dose terapêutica, em vez de profilática), como anticoagulante no tratamento da COVID-19. Descrevem o subconjunto de efeitos não anticoagulantes da heparina, que podem ser benéficos para o tratamento da COVID-19 e os riscos potenciais associados à implementação da heparina para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2, incluindo, entre outros, sangramentos e trombocitopenia induzida por heparina (HIT). Muitos pacientes com a COVID-19 desenvolvem uma coagulopatia clinicamente significativa. Esta é caracterizada por trombocitopenia, menor prolongamento de tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e elevação das concentrações de D-dímero e fibrinogênio séricos, consistente com um quadro de coagulopatia consuptiva. É provável que a coagulopatia e trombose associadas à COVID-19 contribuam para a morbimortalidade da doença. Com base nos limitados dados de estudos observacionais, as diretrizes clínicas de tratamento da COVID-19 ainda não recomendaram o uso terapêutico de heparina, bem como de outras formas de anticoagulação. Além do efeito anticoagulante, outros efeitos da heparina vêm sendo investigados em estudos pré-clínicos. Por exemplo, investiga-se a possibilidade da heparina possuir mecanismos alternativos de ação antiviral para SARS-CoV-2. Entretanto, não há nenhum dado clínico vinculando seu uso a efeitos antivirais. A heparina também foi investigada quanto ao seu potencial efeito anti-inflamatório, mas as evidências também são limitadas em relação aos seus benefícios em outras doenças como doença inflamatória intestinal, asma e síndrome coronariana aguda. Desta forma, o FDA não aprovou seu uso como anti-inflamatório. A anticoagulação com heparina está associada a um aumento de 10 a 15% do risco de sangramento significativo. Os fatores de risco de sangramento são: idade avançada, severidade da doença, presença de trauma ou cirurgia, ressuscitação cardiopulmonar e maior tempo de permanência hospitalar. Muitos destes fatores de risco estão presentes em pacientes com COVID-19. A heparina pode ter, tanto efeitos de proteção, quanto efeitos de danos aos órgãos, devido à sua estrutura heterogênea. Os autores concluem que embora a heparina possa ser benéfica no tratamento da coagulopatia da COVID-19, a sua utilização antes do desenvolvimento da trombose não foi sistematicamente avaliada. Desta forma, ensaios clínicos randomizados que avaliam o uso da heparina no tratamento da COVID-10 são necessários.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Os autores trazem múltiplas abordagens terapêuticas da heparina, a fim de que seja ponderado o seu uso, em relação aos riscos e benefícios desta terapia no tratamento da COVID-19. Foram apresentadas pesquisas com dados limitados, que trazem baixo grau de evidência em relação aos desfechos avaliados nessas pesquisas. Por fim, os próprios autores defendem a importância da realização de estudos clínicos randomizados com o uso de heparina no tratamento da COVID-19.

CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS

REVISÃO NARRATIVA \ CHINA

A terapia baseada em células-tronco mesenquimais (CTMs) pode ser uma potencial alternativa para o tratamento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) por COVID-19. Até o momento, 13 ensaios clínicos avaliando a segurança e a eficácia da terapia com CTMs em pacientes com SDRA foram registrados no clinicaltrials.gov. Três ensaios clínicos foram concluídos. O primeiro estudo para avaliar a segurança das CTMs no tratamento de pacientes com SDRA foi realizado na China, e a terapia mostrou-se segura e bem tolerada nos pacientes. Os autores não observaram diferenças significativas entre os pacientes que fizeram uso de CTMs e os que não fizeram, em relação ao tempo de internação, dias sem ventilação e dias sem UTI dentro de quatro semanas após o tratamento. Outro ensaio clínico fase I multicêntrico, aberto, com escalonamento de dose, foi conduzido nos EUA e os pacientes com SDRA moderada a grave receberam uma única injeção intravenosa de CTMs alogênicas derivadas da medula óssea a 1, 5, 10 × 106 células/kg. Todos os níveis de dose foram tolerados, sem efeitos adversos relacionados à administração. Não foram observadas diferenças significativas nas concentrações de biomarcadores relacionados, como IL-6, IL-8 e angiopoietina-2. O mesmo grupo continuou a realizar ensaios clínicos de fase II, nos quais os pacientes receberam um altas doses de CTM alogênicas da medula óssea (10 × 106 células/kg). Não foram observados efeitos adversos e os pacientes que receberam tratamento com CTM apresentaram melhora no índice de oxigenação. Foi encontrado um nível reduzido de angiopoietina-2 no plasma, indicando que a administração de CTM atenuou a lesão endotelial. Recentemente, um estudo publicado envolveu 7 pacientes com COVID-19 no grupo tratado com CTM e 3 pacientes no grupo controle, com acompanhamento de 14 dias. No grupo tratado com CTM, os pacientes receberam uma dose de MSC a 1 × 106 células/Kg. Não foram observados efeitos adversos graves nos grupos tratados com CTM e todos se recuperaram. Apesar dos notáveis avanços no controle da SDRA com a terapia com CTMs, são necessárias mais pesquisas para elucidar vários problemas, incluindo a fonte e dose ideal de CTM, a janela de tempo de administração, vias de administração e frequência (regime de dose única versus doses múltiplas). Embora a medula óssea seja a fonte mais comum para isolar as CTMs, o procedimento de coleta é invasivo e o número de células é limitado.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, foi observado que não há descrição de metodologia de busca e seleção dos estudos, que foram citados superficialmente. Os autores fazem uma abordagem sobre a epidemiologia da COVID-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), células tronco mesenquimais (CTMs) mecanismos de ação e processos para obtenção das mesmas, além de ensaios clínicos utilizando essa tecnologia. Apesar do potencial promissor , muitos estudos ainda são necessários para mitigar os desafios do uso clínico da terapia com CTMs para tratamento da SDRA.

VACINAS

RELATÓRIO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS*

De acordo com o levantamento da Organização Mundial da Saúde, existem 10 vacinas contra COVID-19 em fase clínica de avaliação e 126 em fase pré-clínica. A vacina ChAdOx1-S desenvolvida pela Universidade de Oxford em conjunto com a empresa AstraZeneca está em estágio mais avançado, em fase 2b/3. As vacinas do tipo Adenovirus tipo 5 e LPN com mRNA encapsulado estão em fase 2. As demais estão em fase 1/2 ou 1 de desenvolvimento.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por tratar-se de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Relatório da Organização Mundial da Saúde sobre vacinas, com atualização periódica.

REFERÊNCIAS

1. Lima WG, Brito JCM, Overhage J, Nizer WSDC. **The potential of drug repositioning as a short-term strategy for the control and treatment of COVID-19 (SARS-CoV-2): a systematic review**. Arch Virol. 2020 Jun 8;. doi: 10.1007/s00705-020-04693-5. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 32514689; PubMed Central PMCID: PMC7276657.
2. Nunes JP. **Mortality and use of angiotensin converting enzyme inhibitors in Covid 19 disease – a systematic review**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20116483
3. Patel TK, Barvaliya M, Kevadiya BD, Patel PB, Bhalla HL. **Does Adding of Hydroxychloroquine to the Standard Care Provide any Benefit in Reducing the Mortality among COVID-19 Patients?: a Systematic Review**. J Neuroimmune Pharmacol. 2020 Jun 9:1-9. doi: 10.1007/s11481-020-09930-x.
4. Wang J, Tang Y, Ma Y, Zhou Q, Li W, Baskota M, *et al.* **Efficacy and Safety of Antibiotic Agents in Children with COVID-19: A Rapid Review**. Ann Transl Med. 2020; 8(10):619. Disponível em: http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-3300
5. Zhang J, Yang Y, Yang N, *et al.* **Effectiveness of intravenous immunoglobulin for children with severe COVID-19: a rapid review**. Ann Transl Med 2020;8(10):625 | http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-3305
6. Du H, Dong X, Zhang J, Cao Y, Akdis M, Huang P, *et al.* **Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status**. European Journal of Allergy and Clinical immunology (2020). Doi: https://doi.org/10.1111/all.14452
7. La Rosée F, Bremer HC, Gehrke I, *et al.* **The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation [published online ahead of print, 2020 Jun 9]**. Leukemia. 2020;1-11. doi:10.1038/s41375-020-0891-0
8. Finzi E, Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients, International Journal of Infectious Diseases (2020), doi: https://doi.**org/10**.1016/j.ijid.2020.06.006

9. Renner A, Marth K, Patocka K, Pohl W. **COVID-19 in a severe eosinophilic asthmatic receiving benralizumab – a case study**. Journal of Asthma. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1781165
10. Rivas-Pollmar MI, Álvarez-Román MT, Butta-Coll N V, Martín Salces M, García-Barcenilla S, Jiménez-Yuste V. **Thromboprophylaxis in a patient with COVID-19 and severe hemophilia A on emicizumab prophylaxis**. J Thromb Haemost [Internet]. 2020 Jun 11;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1111/jth.14954
11. Chen B, Xi R. **Early experience with convalescent plasma as immunotherapy for COVID-19 in China: Knowns and unknowns**. The International Journal of Transfusion Medicine (2020). Doi: https://doi.org/10.1111/vox.12968
12. Favilli A, Gentili M M, Raspa F, Giardina I, Parazzini F, Vitagliano A, Borisova A V, Gerli S. **Effectiveness and safety of available treatments for COVID-19 during pregnancy: a critical review, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, (2020) DOI: 10**.1080/14767058.2020.1774875
13. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouët-Astrié CJ, Schmidt EP. **Heparin as a Therapy for COVID-19: Current Evidence and Future Possibilities**. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020 Jun 10;. doi: 10.1152/ajplung.00199.2020. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32519894.
14. Qin H, Zhao A. **Mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome: from basic to clinics**. Protein Cell. 2020; 9 :1–16. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s13238-020-00738-2
15. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 9 June 2020**. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Acesso em: 12/06/2020
16. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 23: página 1-página 61

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (15 de junho de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 02/06/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04425629/ País não declarado	Produto biológico	Terapia combinada de REGN10933 + REGN10987	Placebo	Ainda não recrutando	11/06/2020	Regeneron Pharmaceuticals
2	NCT04426695/ País não declarado	Produto biológico	REGN10933 + REGN10987 combination therapy	Placebo	Ainda não recrutando	11/06/2020	Regeneron Pharmaceuticals
3	NCT04425538/ EUA	Produto biológico	Infliximabe	Sem comparador	Recrutando	11/06/2020	Tufts Medical Center; National Institutes of Health (NIH)
4	NCT04428801/ País não declarado	Terapia celular	Células-tronco derivadas de tecido adiposo autólogo	Placebo	Ainda não recrutando	11/06/2020	Celltex Therapeutics Corporation
5	NCT04425252/ EUA	Antineoplásico	Brequinar	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	11/06/2020	Clear Creek Bio, Inc.
6	NCT04428008/ País não declarado	Imunomodulador	Timosina alfa 1	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	11/06/2020	Inova Health System; Nephrology Associates of Northern Virginia, Inc.; Davita Clinical Research
7	NCT04428268/ México	Antimalárico; Antihipertensivo	Cloroquina + Losartana	Cloroquina	Recrutando	11/06/2020	Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez
8	NCT04425837/ Colômbia	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	11/06/2020	Fundación Santa Fe de Bogota
9	NCT04429763/ Colômbia	Terapia celular	Células-tronco mesenquimais derivadas de cordão umbilical	Placebo	Ainda não recrutando	12/06/2020	Trustem; Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; Hospital de San Jose; Hospital Infantil Universitario de San Jose
10	NCT04429867/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Placebo	Ativo, não recrutando	12/06/2020	WellStar Health System
11	NCT04425772	Antiviral	Azvudine + tratamento padrão	Placebo + tratamento padrão	Ainda não recrutando	11/06/2020	HeNan Sincere Biotech Co., Ltd

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 02/06/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
12	NCT04427501/ EUA	Produto biológico	LY3819253	Placebo	Ainda não recrutando	11/06/2020	Eli Lilly and Company; AbCellera Biologics Inc.
13	NCT04429711/ Israel	Antiparasitário	Ivermectina	Placebo	Recruiting	12/06/2020	Sheba Medical Center
14	NCT04428021/ País não declarado	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	11/06/2020	Azienda Ospedaliera Cittá della Salute e della Scienza di Torino
15	NCT04425460/ China, Romania, Alemanha	Antiviral	Favipiravir	Placebo	Ainda não recrutando	11/06/2020	Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co. Ltd.; Opera CRO, a TIGERMED Group Company
16	NCT04429334/ França	Imunomodulador	Nangibotide	Placebo	Ainda não recrutando	12/06/2020	Inotrem
17	NCT04425707/ Egito	Antiparasitário	Ivermectina	Tratamento padrão	Recrutando	11/06/2020	Ministry of Health and Population, Egypt
18	NCT04427865/ Egito	Imunomodulador	Lactoferrina	Grupo controle	Ainda não recrutando	11/06/2020	Cairo University
19	NCT04426201/ EUA	Produto biológico	CYT107	Placebo	Ainda não recrutando	11/06/2020	Revimmune; Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Amarex Clinical Research
20	NCT04424901/ EUA	Vasodilatador	Dipiridamol	Tratamento padrão	Recrutando	11/06/2020	UConn Health
21	NCT04429854/ Bélgica	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	12/06/2020	Universitaire Ziekenhuizen Leuven; Federal Knowledge Centre (KCE)
22	NCT04429529/ Singapura	Produto biológico	TY027	Placebo	Recrutando	12/06/2020	Tychan Pte Ltd.
23	NCT04425733/ País não declarado	Tratamento para hipertensão pulmonar	MK-5475	Placebo	Ainda não recrutando	11/06/2020	Merck Sharp & Dohme Corp.
24	NCT04428073/ País não declarado	Vacina	Covax-19™ em escalonamento de doses	Sem comparador	Ainda não recrutando	11/06/2020	GeneCure Biotechnologies

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 02/06/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
25	NCT04429555/ País não declarado	Anti-inflamatório	MN-166 (Ibudilast)	Placebo	Ainda não recrutando	12/06/2020	MediciNova
26	NCT04425915/ India	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	11/06/2020	Institute of Liver and Biliary Sciences, India

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.